PCT/EP 0 2 / 0 7 3 8 1

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



REC'D **2 0** AUG **2002**WIPO PCT

Prioritatsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen:

101 32 747.1

Anmeldetag:

05. Juli 2001

Anmelder/Inhaber:

Grünenthal GmbH,

Aachen/DE

Bezeichnung:

Substituierte 1-Aryl-but-3-envlamin- und

1-Aryl-but-2-enylaminverbindungen

IPC:

C 07 C 211/27

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 04. Juli 2002

Deutsches Patent- und Markenamt Der Präsident

Im Auftrag

. 古时刻

PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

A 9161

15

Substituierte 1-Aryl-but-3-enylamin- und 1-Aryl-but-2enylaminverbindungen

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte 1-Aryl-but-3-enylamin- und 1Aryl-but-2-enylaminverbindungen, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.

Schmerz gehört zu den Basissymptomen in der Klinik. Es besteht ein weltweiter Bedarf an wirksamen Schmerztherapien. Der dringende Handlungsbedarf für eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung chronischer und nichtchronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist, dokumentiert sich in der großen Anzahl von wissenschaftlichen Arbeiten, die auf dem Gebiet der angewandten Analgetik bzw. der Grundlagenforschung zur Noziception in letzter Zeit erschienen sind.

Klassische Opioide, wie beispielsweise das Morphin, sind bei der Therapie starker bis sehr starker Schmerzen wirksam. Als unerwünschte Begleiterscheinungen weisen sie jedoch unter anderem Atemdepression, Erbrechen, Sedierung, Obstipation sowie Toleranzentwicklung auf. Nach weiteren schmerzhemmenden Mitteln wird weltweit geforscht.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, neue Verbindungen zur

Verfügung zu stellen, die sich insbesondere als pharmazeutische Wirkstoffe in Arzneimitteln eignen.

10

Diese Wirkstoffe sollen sich insbesondere zur Schmerzbekämpfung eignen. Des weiteren sollen sich die Wirkstoffe auch zur Behandlung von Depressionen, Hypotension, Hypertension, seniler Demenz, Morbus Alzheimer, allgemeinen kognitiven Dysfunktionen, Tinnitus, Schwerhörigkeit, Epilepsie,

Fettsucht, Kachexie, Harninkontinenz oder zur Anxiolyse oder Diurese eignen.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe durch die Bereitstellung substituierter 1-Aryl-but-3-enylamin- und 1-Aryl-but-2-enylaminverbindungen der nachstehenden allgemeinen Formel I gelöst, die eine ausgeprägte analgetische Wirkung aufweisen und die sich insbesondere auch zur Behandlung von Depressionen, Hypotension, Hypertension, seniler Demenz, Morbus Alzheimer, allgemeinen kognitiven Dysfunktionen, Tinnitus, Schwerhörigkeit, Epilepsie, Fettsucht, Kachexie, Harninkontinenz oder zur Anxiolyse oder Diurese eignen.

15 Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher substituierte 1-Aryl-but-3-enylamin- und 1-Aryl-but-2-enylaminverbindungen der allgemeinen Formel I,

$$X \xrightarrow{Y} \xrightarrow{R^3} \xrightarrow{Z} \xrightarrow{A} \xrightarrow{N} \xrightarrow{R^4}$$

worin

 ${\sf R}^1$ und ${\sf R}^2$, gleich oder verschieden, für einen ${\sf C}_{1\text{-}6}\text{-}{\sf Alkyl}\text{-}{\sf Rest}$ stehen oder 25 zusammen einen (CH₂)₂₋₆-Ring bilden, der auch mit wenigstens einem gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest substituiert oder benzokondensiert sein kann, vorzugsweise zusammen einen $(CH_2)_{2-6}$ -Ring bilden, der auch mit wenigstens einem gegebenenfalls

V

wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest substituiert oder benzokondensiert sein kann, besonders bevorzugt zusammen einen Cyclohexyl-Ring bilden, der auch mit einem gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Phenyl-Rest substituiert sein kann,

5

 ${\sf R}^3$ für einen ${\sf C}_{3-6}$ -Alkyl-, einen ${\sf C}_{3-7}$ -Cycloalkyl-, einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder für einen über eine ${\sf C}_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen, gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl-Rest oder für einen über eine ${\sf C}_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen, gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl-Rest, besonders bevorzugt für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Phenyl-, Benzyl- oder Phenethyl-Rest, steht,

15

 R^4 und R^5 , gleich oder verschieden, für einen C_{1-6} -Alkyl-, einen C_{3-7} -Cycloalkyl-, einen Phenyl-, einen Benzyl- oder einen Phenethyl-Rest stehen oder R^4 und R^5 zusammen einen $(CH_2)_{3-6}$ - oder - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 -Ring bilden, vorzugsweise, gleich oder verschieden, für einen C_{1-6} -Alkyl-Rest stehen oder zusammen einen - $(CH_2)_5$ - oder - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 -Ring bilden, besonders bevorzugt, gleich oder verschieden, für einen C_{1-2} -Alkyl-Rest stehen.

20

X und Y oder Y und Z zusammen für eine Bindung, vorzugsweise X und Y zusammen für eine Bindung stehen,

A für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroraryl-Rest, vorzugsweise für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl-Rest, besonders bevorzugt für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Phenyl-Rest, steht,

5

in Form ihrer Racemate, Diasteromeren oder Enantiomeren als freie Base oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes.

Der Ausdruck "Alkyl-Rest" umfaßt im Sinne der vorliegenden Erfindung geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffreste. Vorzugsweise sind die Alkyl-Reste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, Neopentyl und n-Hexyl.

15

Der Ausdruck "Aryl-Rest" umfaßt im Sinne der vorliegenden Erfindung aromatische Kohlenwasserstoffe. Sofern der Aryl-Rest mehr als einen Substituenten aufweist, können diese gleich oder verschieden sein. Bevorzugt ist der Aryl-Rest ein gegebenenfalls wenigstens einfach mit F, Cl, Br, CHF₂, CF₃, OH, OCF₃, OR⁶, NR⁷R⁸, SR⁶, Phenyl, SO₂-CH₃, SO₂-CF₃, C₁₋₆-Alkyl, CN, COOR⁶, CONR⁷R⁸ substituierter Phenyl-Rest, worin

 ${\sf R}^6$ für einen ${\sf C}_{1\text{-}6}\text{-}{\sf Alkyl}\text{-}$, einen Phenyl-, einen Benzyl- oder einen Phenethyl-Rest steht,

R⁷ und R⁸, gleich oder verschieden, für H, einen C₁₋₆-Alkyl-, einen Phenyl-, einen Benzyl- oder einen Phenethyl-Rest stehen.

Es können auch zwei Substituenten des Aryl-Restes einen gesättigten der ungesättigten, gegebenenfalls Heteroatome aufweisenden Kohlenwasserstoff-Ring am Aryl-Rest, vorzugweise einen -OCH₂O-, -OCH₂CH₂O-, -CH=CHO-, -CH=C(CH₃)O- oder -(CH₂)₄-Ring bilden. Ebenfalls bevorzugt ist ein substituierter Phenyl-Rest, dessen zwei Substituenten einen -OCH₂O-, -OCH₂CH₂O-, -CH=CHO-, -CH=C(CH₃)O- oder -(CH₂)₄-Ring bilden.

Der Ausdruck "Cycloalkyl-Rest" umfaßt im Sinne der vorliegenden Erfindung gesättigte zyklische Kohlenwasserstoffreste oder Alkyl-Reste, die eine solche Teilstruktur aufweisen. Vorzugsweise sind die Cycloalkyl-Reste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cyclopropyl, Cyclopropylmethyl, Methylcyclopropyl, Cyclobutyl, 1-Cyclopropylethyl, 2-Cyclopropylethyl, Cyclopentyl, Cyclopentyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

Der Ausdruck "Heteroaryl-Rest" steht im Sinne der vorliegenden Erfindung für einen vorzugsweise 5- oder 6-gliedrigen zyklischen aromatischen Rest, der ein oder mehr Heteroatome aufweist. Sofern der Heteroaryl-Rest mehr als ein Heteroatom aufweist, können diese gleich oder verschieden sein. Bevorzugt sind die Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Stickstoff,

Sauerstoff und Schwefel.

Sofern der Heteroaryl-Rest mehr als einen Substituenten aufweist, können diese gleich oder verschieden sein.

Bevorzugt ist der Heteroaryl-Rest ein gegegebenfalls wenigstens einfach 25 substituierter Furanyl-, Thiophenyl-, Pyrrolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Phthalazinyl- oder Chinazolinyl-Rest.

10

15

25

Vorzugsweise kann der Heteroaryl-Rest einfach oder mehrfach mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, CHF₂, CF₃, OH, OCF₃, OR⁶, NR⁷R⁸, SR⁶, Phenyl, SO₂-CH₃, SO₂-CF₃, C₁₋₆-Alkyl, CN, COOR⁶ und CONR⁷R⁸ substituiert sein, worin die Reste R⁶, R⁷ und R⁸ die oben angegebene Bedeutung haben.

Es können auch zwei Substituenten des Heteroaryl-Restes einen gesättigten oder ungesättigten, ggf. Heteroatome aufweisenden Kohlenwasserstoff-Ring am Heteroaryl-Rest, vorzugweise einen -OCH $_2$ O-, -OCH $_2$ CH $_2$ O-, -CH=CHO-, -CH=C(CH $_3$)O- oder -(CH $_2$) $_4$ -Ring bilden.

Ganz besonders bevorzugt sind folgende substituierte 1-Aryl-but-3-enylaminund 1-Aryl-but-2-enylaminverbindungen sowie deren entsprechende physiologisch verträglichen Salze, vorzugsweise deren Hydrochloride:

Dimethyl-[phenyl-(2-phenyl-cyclohex-1-enyl)-methyl]-amin,

{[2-(4-Chlor-phenyl)-cyclohex-1-enyl]-phenyl-methyl}-dimethyl-amin,

20 [(2-Benzyl-cyclohex-1-enyl)-phenyl-methyl]-dimethyl-amin,

{[2-(4-Fluor-3-methyl-phenyl)-cyclohex-1-enyl]-phenyl-methyl}-dimethyl-amin,

Dimethyl-[phenyl-(2-o-tolyl-cyclohex-1-enyl)-methyl]-amin,

[(2-Cyclopentyl-cyclohex-1-enyl)-phenyl-methyl]-dimethyl-amin,

Dimethyl-[phenyl-(2-m-tolyl-cyclohex-1-enyl)-methyl]-amin,

30 (Bicyclohexyl-1-en-2-yl-phenyl-methyl)-dimethyl-amin,

{[2-(4-Fluor-phenyl)-cyclohex-1-enyl]-phenyl-methyl}-dimethyl-amin, Dimethyl-[(2-phenethyl-cyclohex-1-enyl)-phenyl-methyl]-amin, {[2-(3-Methoxy-phenyl)-cyclohex-1-enyl]-phenyl-methyl}-dimethyl-amin, 5 Dimethyl-{phenyl-[2-(3-phenyl-propyl)-cyclohex-1-enyl]-methyl}-amin, {[2-(2-Chlor-benzyl)-cyclohex-1-enyl]-phenyl-methyl}-dimethyl-amin, 10 {[2-(4-Fluor-benzyl)-cyclohex-1-enyl]-phenyl-methyl}-dimethyl-amin, {[2-(3-Methoxy-benzyl)-cyclohex-1-enyl]-phenyl-methyl}-dimethyl-amin, {[2-(3-Fluor-benzyl)-cyclohex-1-enyl]-phenyl-methyl}-dimethyl-amin, 15 {[2-(2-Methoxy-benzyl)-cyclohex-1-enyl]-phenyl-methyl}-dimethyl-amin, {[2-(3,5-Difluor-benzyl)-cyclohex-1-enyl]-phenyl-methyl}-dimethyl-amin, 20 {[2-(2-Fluor-benzyl)-cyclohex-1-enyl]-phenyl-methyl}-dimethyl-amin, {[2-(2-Chlor-benzyl)-cyclohex-1-enyl]-phenyl-methyl}-dimethyl-amin, {[2-(3-Fluor-benzyl)-cyclohex-1-enyl]-phenyl-methyl}-dimethyl-amin, Dimethyl-{phenyl-[2-(3-trifluormethyl-benzyl)-cyclohex-1-enyl]-methyl}-amin, Dimethyl-[(2-phenethyl-cyclohex-1-enyl)-phenyl-methyl]-amin, 30 3-[6-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohex-1-enyl]-phenol,

Dimethyl-{phenyl-[2-(4-trifluormethylphenyl)-cyclohex-1-enyl]-methyl}-amin,

2-Chlor-5-[6-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohex-1-enyl]-phenol,

5 {[2-(4-Methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enyl]-phenyl-methyl}-dimethyl-amin,

{[2-(4-Chlor-phenyl)-cyclohex-1-enyl]-phenyl-methyl}-dimethyl-amin und

Dimethyl-[(2-phenyl-cyclohex-1-enyl)-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-amin.

10

15

20

Die erfindungsgemäßen substituierten 1-Aryl-but-3-enylamin- und 1-Aryl-but-2-enylaminverbindungen der allgemeinen Formel I oder deren entsprechende physiologisch verträgliche Salze können jeweils in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Enantiomeren, ihrer reinen Diastereomeren oder in Form eines Gemisches aus wenigstens zwei der vorstehend genannten Stereoisomeren vorliegen. Ebenso können die erfindungsgemäßen substituierten 1-Aryl-but-3-enylamin- und 1-Aryl-but-2-enylaminverbindungen der allgemeinen Formel I jeweils auch in Form von Mischungen ihrer Enantiomeren oder Diastereomeren, insbesondere in Form ihrer cis/trans-Diastereomeren vorliegen. Diese Mischungen können die jeweiligen Stereoisomeren in jedem beliebigen Mischungsverhältnis aufweisen.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von substituierten 1-Aryl-but-3-enylamin- und 1-Aryl-but-2-enylaminverbindungen der oben angegebenen allgemeinen Formel I, gemäß dem wenigstens eine Mannich-Base der allgemeinen Formel II,

5

$$\begin{array}{c|c}
O & A \\
\hline
R^2 & R^1 & R^5
\end{array}$$

10

15

worin R^1 , R^2 , R^4 , R^5 und A die oben angegebene Bedeutung haben, mit wenigstens einer metallorganischen Verbindung der allgemeinen Formel R^3 -B, worin B für MgCl, MgBr, Mgl oder Li steht und R^3 die oben angegebene Bedeutung hat, zu einem Alkohol der allgemeinem Formel III,

20

$$R^3$$
 OH A R^4 R^2 R^4

25

umgesetzt wird, worin die Reste R¹ bis R⁵ und A die oben angegebene Bedeutung haben und diese gegebenenfalls nach üblichen Methoden gereinigt und/oder gegebenfalls nach üblichen Methoden isoliert, und mit einer geeigneten Säure ggf. in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels zu wenigstens einer Verbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel I umgesetzt wird.

)/

Das Verfahren zur Herstellung der Alkohole der allgemeinen Formel III fist beispielsweise auch in der DE 199 15 601 A1 beschrieben. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

5

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird als geeignete Säure für die Umsetzung des Alkohols der allgemeinen Formel III zu der Verbindung der allgemeinen Formel I eine Protonensäure, eine Lewissäure oder deren Mischung eingesetzt.

Als Protonensäure kommt bevorzugt Bromwasserstoff, Chlorwasserstoff, Ameisensäure, als Lewissäure bevorzugt Trimethylsilyliodid oder Chlortrimethylsilan zum Einsatz.

Als geeignetes Lösungsmittel kann während der Umsetzung des Alkohols der allgemeinen Formel III zu der Verbindung der allgemeinen Formel I Wasser zum Einsatz kommen. Des weiteren können auch organische Lösungsmittel, wie beispielsweise Acetonitril, gegebenfalls auch im Gemisch mit Wasser zum Einsatz kommen.

20

Die Temperatur kann während der Umsetzung des Alkohols der allgemeinen Formel III mit der Säure über einen weiten Bereich variieren. Bevorzugt wird die Umsetzung bei einer Temperatur von 5 bis 150 °C, besonders bevorzugt bei einer Temperatur von 10 bis 130 °C, ganz besonders bevorzugt bei einer Temperatur von 15 bis 120 °C durchgeführt.

25

Das erfindungsgemäße Verfahren kann auch in semi- oder vollautomatisierter Form als Parallelsynthese einer Gruppe von erfindungsgemäßen 1-Aryl-but-3-enylamin- und 1-Aryl-but-2-enylaminverbindungen der allgemeinen Formel I durchgeführt werden.

Die erfindungsgemäßen substituierten 1-Aryl-but-3-enylamin- und 1-Aryl-but-2enylaminverbindungen der allgemeinen Formel I können nach dem erfindungsgemäßen Verfahren sowohl in Form ihrer freien Base als auch in Form eines Salzes isoliert werden.

5

Sowohl die Überführung der freien Base der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ein entsprechendes physiologisch verträgliches Salz als auch die Freisetzung der freien Base aus dem entsprechenden physiologisch verträglichen Salz kann nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen.

10

Die Überführung der freien Base einer erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel I in ihr entsprechendes physiologisch verträgliches Salz kann beispielsweise mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure,

Phosphorsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Kohlensäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Citronensäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure erfolgen.

0

Die freie Base der jeweiligen erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel I kann auch mit der freien Säure oder einem Salz eines Zuckerersatzstoffes, wie z.B. Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam, in das entsprechende physiologisch verträgliche Salz übergeführt werden.

25

Die Überführung der freien Base einer erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel I in ihr entsprechendes Hydrochlorid kann bevorzugt auch durch Versetzen der in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Butan-2-on (Methylethylketon), gelösten erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel I als freie Base mit Trimethylsilylchlorid (TMSCI) erhalten werden.

Sofern eine Auftrennung der erfindungsgemäßen substituierten 1-Aryl-but-3enylamin- und 1-Aryl-but-2-enylaminverbindungen der allgemeinen Formel I in ihre verschiedenen Enantiomeren und/oder Diastereomeren gewünscht ist, kann diese nach üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren erfolgen.

Beispielhaft seien chromatographische Trennverfahren, insbesondere Flüssigkeitschromatographie-Verfahren unter Normaldruck oder unter erhöhtem Druck, bevorzugt MPLC- und HPLC-Verfahren, sowie Verfahren der fraktionierten Kristallisation genannt. Dabei können insbesondere einzelne Enantiomeren, z.B. mittels HPLC an chiraler Phase oder mittels Kristallisation mit chiralen Säuren, etwa (+)-Weinsäure, (-)-Weinsäure oder (+)-10-Camphersulfonsäure, gebildete diastereomere Salze voneinander getrennt werden.

Die erfindungsgemäßen substituierten 1-Aryl-but-3-enylamin- und 1-Aryl-but-2enylaminverbindungen der allgemeinen Formel I sind toxikologisch
unbedenklich und eignen sich daher als pharmazeutische Wirkstoffe in
Arzneimitteln.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Arzneimittel, die wenigstens eine erfindungsgemäße substituierte 1-Aryl-but-3-enylaminoder 1-Aryl-but-2-enylaminverbindung der allgemeinen Formel I sowie gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe enthalten.

Vorzugsweise eignen sich die erfindungsgemäßen Arzneimittel zur Bekämpfung
von Schmerzen oder zur Behandlung von Depressionen, Hypotension,
Hypertension, seniler Demenz, Morbus Alzheimer, allgemeinen kognitiven
Dysfunktionen, Tinnitus, Schwerhörigkeit, Epilepsie, Fettsucht, Kachexie,
Harninkontinenz, zur Anxiolyse oder zur Diurese.

Die Verwendung wenigstens einer substituierten 1-Aryl-but-3-enylamin-roder 1-Aryl-but-2-enylaminverbindung der allgemeinen Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Schmerzen, zur Behandlung von Depressionen, Hypotension, Hypertension, seniler Demenz, Morbus Alzheimer, allgemeinen kognitiven Dysfunktionen, Tinnitus, Schwerhörigkeit, Epilepsie, Fettsucht, Kachexie, Harninkontinenz, zur Anxiolyse oder zur Diurese ist ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

10

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können als flüssige, halbfeste oder feste Arzneiformen, beispielsweise in Form von Injektionslösungen, Tropfen, Säften, Sirupen, Sprays, Suspensionen, Tabletten, Patches, Kapseln, Pflastern, Zäpfchen, Salben, Cremes, Lotionen, Gelen, Emulsionen, Aerosolen oder in multipartikulärer Form, beispielsweise in Form von Pellets oder Granulaten, vorliegen und als solche auch verabreicht werden.

15

Neben wenigstens einer erfindungsgemäßen substituierten 1-Aryl-but-3enylamin- oder 1-Aryl-but-2-enylaminverbindung der allgemeinen Formel I
enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittel üblicherweise weitere
physiologisch verträgliche pharmazeutische Hilfsstoffe, die bevorzugt
ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Trägermaterialien, Füllstoffen,
Lösungsmitteln, Verdünnungsmitteln, oberflächenaktiven Stoffen, Farbstoffen,
Konservierungsstoffen, Sprengmitteln, Gleitmitteln, Schmiermitteln, Aromen und
Bindemitteln.

Die Auswahl der physiologisch verträglichen Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, subkutan, parenteral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal, rectal oder örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale

- Applikation eignen sich bevorzugt Zubereitungen in Form von Tabletten,

 Dragees, Kapseln, Granulaten, Pellets, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße
- Verbindungen der allgemeinen Formel I in einem Depot in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I auch verzögert freisetzen.
 - Die Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel kann mit Hilfe von üblichen, dem Fachmann bekannten Mitteln, Vorrichtungen, Methoden und Verfahren erfolgen, wie sie beispielsweise in "Remington's Pharmaceutical Sciences", Hrsg. A.R. Gennaro, 17. Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), insbesondere in Teil 8, Kapitel 76 bis 93, beschrieben sind. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.
- Die an den Patienten zu verabreichende Menge der jeweiligen erfindungsgemäßen substituierten 1-Aryl-but-3-enylamin- oder 1-Aryl-but-2-enylaminverbindung der allgemeinen Formel I kann variieren und ist beispielsweise abhängig vom Gewicht oder dem Alter des Patienten sowie von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung.
 Üblicherweise werden 0,005 bis 500 mg/kg, vorzugsweise 0,05 bis 5 mg/kg Körpergewicht des Patienten wenigstens einer erfindungsgemäßen substituierten 1-Aryl-but-3-enylamin- oder 1-Aryl-but-2-enylaminverbindung der allgemeinen Formel I appliziert.

Pharmakologische Untersuchungen:

Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus

Die Untersuchung auf analgetische Wirksamkeit wurde im Phenylchinon-5 induzierten Writhing an der Maus (modifiziert nach I.C. Hendershot und J. Forsaith (1959) J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237-240) durchgeführt. Dazu wurden männliche NMRI-Mäuse mit einem Gewicht von 25 bis 30 g verwendet. Gruppen von 10 Tieren pro Dosis einer Verbindung erhielten 10 Minuten nach intravenöser Gabe der Prüfverbindungen 0,3 ml/Maus einer 10 0,02% igen wäßrigen Lösung von Phenylchinon (Phenylbenzochinon, Fa. Sigma, Deisenhofen; Herstellung der Lösung unter Zusatz von 5 % Ethanol und Aufbewahrung im Wasserbad bei 45°C) intraperitoneal appliziert. Die Tiere wurden einzeln in Beobachtungskäfige gesetzt. Mittels eines Drucktastenzähler wurde die Anzahl der schmerzinduzierten Streckbewegungen (sogenannte 15 Writhingreaktionen = Durchdrücken des Körpers mit Abstrecken der Hinterextremitäten) 5 bis 20 Minuten nach der Phenylchinon-Gabe ausgezählt. Als Kontrolle wurden Tiere mitgeführt, die nur physiologische Kochsalzlösung erhielten. Alle Verbindungen wurden in der Standarddosierung von 10 mg/kg getestet. Die prozentuale Hemmung (%Hemmung) der Writhingreaktion durch 20 eine erfindungsgemäße Verbindung der allgemeinen Formel I wurde nach

2.

Writhingreaktionen

25 % Hemmung = 100 - <u>der behandelten Tiere</u> * 100

Writhingreaktionen

der Kontrolltiere

folgender Formel berechnet:

Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen erläutert. Diese Erläuterungen sind lediglich beispielhaft und schränken den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

5 Beispiele:

10

15

20

25

Die Ausbeuten der erfindungsgemäßen Beispielverbindungen wurden nicht optimiert.

Alle Temperaturen sind unkorrigiert.

Die Herstellung der in den nachfolgend angegebenen Beispielen jeweils eingesetzten Alkohole wurde nach Verfahren durchgeführt, wie sie in der DE 199 15 601 beschrieben sind. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 1

Auf einem Syntheseroboter (Syro II, Multisyntech) wurden je 10 mg des jeweiligen Alkohols der allgemeinen Formel III mit 2 ml Ameisensäure versetzt und für zwei Stunden auf 90°C erhitzt. Nach der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch in einer Vakuumzentrifuge eingeengt. Die Substanzen wurden mittels ESI-MS analysiert. Die jeweils eingesetzten Alkohole sowie die erhaltenen beispielgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind in der nachfolgenden Tabelle 1 wiedergegeben.

Tabelle 1:

Beispiel	eingesetzter Alkohol der allgemeinen Formel III	1-Aryl-but-3-enylamin- bzw. 1-Aryl-but-2- enylaminverbindung der allgemeinen Formel l
1	methyl)-1-phenyl- cyclohexanol	Dimethyl-[phenyl-(2- phenyl-cyclohex-1-enyl)- methyl]-amin
2	1-(4-Chlor-phenyl)-2- (dimethylamino-phenyl- methyl)-cyclohexanol	{[2-(4-Chlor-phenyl)- cyclohex-1-enyl]-phenyl- methyl}-dimethyl-amin
3	1-Benzyl-2- (dimethylamino-phenyl- methyl)-cyclohexanol	[(2-Benzyl-cyclohex-1- enyl)-phenyl-methyl]- dimethyl-amin
4	2-(Dimethylamino-phenyl- methyl)-1-(4-fluor-3- methyl-phenyl)- cyclohexanol	{[2-(4-Fluor-3-methyl- phenyl)-cyclohex-1-enyl]- phenyl-methyl}-dimethyl- amin
5	2-(Dimethylamino-phenyl- methyl)-1-o-tolyl- cyclohexanol	Dimethyl-[phenyl-(2-o- tolyl-cyclohex-1-enyl)- methyl]-amin
6	1-Cyclopentyl-2- (dimethylamino-phenyl- methyl)-cyclohexanol	[(2-Cyclopentyl-cyclohex- 1-enyl)-phenyl-methyl]- dimethyl-amin
7	2-(Dimethylamino-phenyl- methyl)-1-m-tolyl- cyclohexanol	Dimethyl-[phenyl-(2-m- tolyl-cyclohex-1-enyl)- methyl]-amin
8	2-(Dimethylamino-phenyl- methyl)-bicyclohexyl-1-ol	(Bicyclohexyl-1-en-2-yl- phenyl-methyl)-dimethyl- amin
9	2-(Dimethylamino-phenyl- methyl)-1-(4-fluor- phenyl)-cyclohexanol	{[2-(4-Fluor-phenyl)- cyclohex-1-enyl]-phenyl- methyl}-dimethyl-amin
10	2-(Dimethylamino-phenyl- methyl)-1-phenethyl- cyclohexanol	Dimethyl-[(2-phenethyl- cyclohex-1-enyl)-phenyl- methyl]-amin
11	2-(Dimethylamino-phenyl- methyl)-1-(3-methoxy- phenyl)-cyclohexanol	cyclohex-1-enyl]-phenyl-methyl}-dimethyl-amin
12	2-(Dimethylamino-phenyl- methyl-)-1-(3-phenyl- propyl)-cyclohexanol	Dimethyl-{phenyl-[2-(3- phenyl-propyl)-cyclohex- 1-enyl]-methyl}-amin

13	1-(2-Chlor-benzyl)-2-	{[2-(2-Chlor-benzyl)-
	dimethylamino-phenyl-	cyclohex-1-enyl]-phenyl-
	methyl)-cyclohexanol	methyl}-dimethyl-amin
14	2-(Dimethylamino-phenyl-	{[2-(4-Fluor-benzyl)-
	methyl)-1-(4-fluor-benzyl)-	cyclohex-1-enyl]-phenyl-
	cyclohexanol	methyl}-dimethyl-amin
15	2-(Dimethylamino-phenyl-	{[2-(3-Methoxy-benzyl)-
	methyl)-1-(3-methoxy-	cyclohex-1-enyl]-phenyl-
	benzyl)-cyclohexanol	methyl}-dimethyl-amin
16	2-(Dimethylamino-phenyl-	{[2-(3-Fluor-benzyl)-
	methyl)-1-(3-fluor-benzyl)-	cyclohex-1-enyl]-phenyl-
	cyclohexanol	methyl}-dimethyl-amin
17	2-(Dimethylamino-phenyl-	{[2-(2-Methoxy-benzyl)-
	methyl)-1-(2-methoxy-	cyclohex-1-enyl]-phenyl-
	benzyl)-cyclohexanol	methyl}-dimethyl-amin
18	1-(3,5-Difluor-benzyl)-2-	{[2-(3,5-Difluor-benzyl)-
	(dimethylamino-phenyl-	cyclohex-1-enyl]-phenyl-
	methyl)-cyclohexanol	methyl}-dimethyl-amin

;

Allgemeine Arbeitsvorschrift 2

- Der jeweils eingesetzte Alkohol der allgemeinen Formel III wurde mit wäßriger HBr, (47 Massen-%; circa 10 ml pro mmol Alkohol) für fünf Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde unter Eiskühlung mit Natronlauge (32 Massen-%) basisch gestellt und dreimal mit Dichlormethan (circa 10 ml pro mmol Alkohol) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt.
 - Die so erhaltenen Rohprodukte wurden ohne weitere Aufreinigung in die entsprechenden Hydrochloride übergeführt. Dazu wurde das jeweilige Rohprodukt in ca. 10 ml 2-Butanon je Gramm freie Base gelöst, ein halbes Moläquivalent Wasser, gefolgt von 1,1 Moläquivalenten Chlortrimethylsilan zugegeben und über Nacht gerührt. Anschließend wurden bereits ausgefallene Hydrochloride abfiltriert oder die Hydrochloride wurden durch Zugabe von Diethylether und/oder n-Hexan ausgefällt und anschließend im Vakuum getrocknet.

Die jeweils eingesetzten Alkohole, die erhaltenen Hydrochloride der beispielgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Ausbeute und ggf. das zur Fällung des Hydrochlorids eingesetzte Lösungsmittel sind in der nachfolgenden Tabelle 2 wiedergegeben.

Tabelle 2:

Beispiel	eingesetzter Alkohol	1-Aryl-but-3-enylamin- bzw. 1-Aryl-but-2- enylaminverbindung der allgemeinen Formel l	Ausbeute Hydro- chlorid in g	Ausfällung mit
19	phenyl-methyl)-1-(2- fluor-benzyl)- cyclohexanol	{[2-(2-Fluor-benzyl)- cyclohex-1-enyl]-phenyl- methyl}-dimethyl-amin- Hydrochlorid	1,31	
20	1-(2-Chlor-benzyl)- 2-(dimethylamino- phenyl-methyl)- cyclohexanol	{[2-(2-Chlor-benzyl)- cyclohex-1-enyl]-phenyl- methyl}-dimethyl-amin- Hydrochlorid	2,17	Dieethyl- ether
21	2-(Dimethylamino-	{[2-(3-Fluor-benzyl)- cyclohex-1-enyl]-phenyl- methyl}-dimethyl-amin- Hydrochlorid	0,89	
22	2-(Dimethylamino- phenyl-methyl)-1-(3- trifluormethyl- benzyl)- cyclohexanol	Dimethyl-{phenyl-[2-(3- trifluormethyl-benzyl)- cyclohex-1-enyl]-methyl}- amin-Hydrochlorid	2,64	
23	2-(Dimethylamino- phenyl-methyl)-1- phenethyl- cyclohexanol	Dimethyl-[(2-phenethyl- cyclohex-1-enyl)-phenyl- methyl]-amin- Hydrochlorid	1,45	
25	2-(Dimethylamino- phenyl-methyl)-1-(4- trifluormethyl- phenyl)- cyclohexanol	Dimethyl-{phenyl-[2-(4- trifluormethylphenyl)- cyclohex-1-enyl]-methyl}- amin	0,75	Dieethyl- ether
26	2-Chlor-5-[2- (dimethylamino- phenyl-methyl)-1- hydroxy-cyclohexyl] phenol	2-Chlor-5-[6- (dimethylamino-phenyl- methyl)-cyclohex-1-enyl]- phenol	0,63	

28	2-(dimethylamino-	{[2-(4-Chlor-phenyl)- cyclohex-1-enyl]-phenyl- methyl}-dimethyl-amin Hydrochlorid	1,28	Dieethyl- ether
29		Dimethyl-[(2-phenyl- cyclohex-1-enyl)-(4- trifluormethyl-phenyl)- methyl]-amin Hydrochlorid	1,11	n-Hexan

Beispiel 24:

Eliminierung mit Trimethylsilyliodid



- Der Alkohol 3-[2-Dimethylamino-phenyl-methyl)-1-hydroxy-cyclohexyl]-phenol wurde in einer gesättigten Lösung von Natriumiodid in Acetonitril (ca. 3 ml pro mmol Alkohol) gelöst bzw. suspendiert, drei Moläquivalente Trimethylchlorsilan zugetropft und über Nacht gerührt.
- Zur Aufarbeitung wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung auf pH 8 eingestellt und dann soviel Natriumthiosulfatlösung (ca. 0,1 M) zugegeben, bis eine weitgehend klare und farblose Lösung erhalten wurde. Es wurde dreimal mit Diethylether (ca. 10 ml pro mmol Alkohol) extrahiert, die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt.
- Das so erhaltene Rohprodukt wurden ohne weitere Aufreinigung in das Hydrochlorid übergeführt. Dazu wurde das Rohprodukt in ca. 10 ml Aceton je Gramm Base gelöst, 1,1 Moläquivalente Salzsäure (32 Gew-%) zugegeben und über Nacht gerührt. Anschließend wurde das ausgefallene 3-[6-(Dimethylaminophenyl-methyl)-cyclohex-1-enyl]-phenol-Hydrochlorid abfiltriert und im Vakuum getrocknet.



Beispiel 27:

Der Akohol 2-(Dimethylamino-phenyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-cyclohexanol wurde in ca. 10 ml 2-Butanon je Gramm Alkohol gelöst, ein halbes

Moläquivalent Wasser, gefolgt von 1,1 Moläquivalenten Chlortrimethylsilan zugegeben und über Nacht gerührt. Das ausgefallene {[2-(4-Methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enyl]-phenyl-methyl}-dimethylamin-Hydrochlorid wurde abfiltriert, die entsprechende Base freigesetzt und chromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 3:2). Anschließend wurde das aufgereinigte {[2-(4-Methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enyl]-phenyl-methyl}-dimethylamin wie oben beschrieben als Hydrochlorid gefällt.

٠.

Pharmakologische Untersuchungen:

Die vertiefte Untersuchung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I auf analgetische Wirksamkeit wurde im Phenylchinon-induzierten Writhing an der Maus durchgeführt, wie obenstehend beschrieben.

Die untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine analgetische Wirkung.

Die Ergebnisse ausgewählter Writhing-Untersuchungen sind in der nachfolgenden Tabelle 3 zusammengefaßt.

Tabelle 3: Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus

‡.

Beispiel	1-Aryl-but-3-enylamin- bzw. 1-	%Hemmung der
	Aryl-but-2-enylaminverbindung	Writhingreaktion*
	der allgemeinen Formel I	
19	{[2-(2-Fluor-benzyl)-cyclohex-1-	87% (10 mg/kg)
	enyl]-phenyl-methyl}-dimethyl-	·
	amin	•
20	{[2-(2-Chlor-benzyl)-cyclohex-1-	63% (10 mg/kg)
	enyl]-phenyl-methyl}-dimethyl-	
	amin .	
21	{[2-(3-Fluor-benzyl)-cyclohex-1-	67% (10 mg/kg)
	enyl]-phenyl-methyl}-dimethyl-	
	amin	
22	Dimethyl-{phenyl-[2-(3-	46% (21,5 mg/kg)
	trifluormethyl-benzyl)-cyclohex-1-	
	enyl]-methyl}-amin	
23	Dimethyl-[(2-phenethyl-cyclohex-	67%(10 mg/kg)
	1-enyl)-phenyl-methyl]-amin	
24	3-[6-(Dimethylamino-phenyl-	76% (10 mg/kg)
	methyl)-cyclohex-1-enyl]-phenol	
	Hydrochlorid	
27	{[2-(4-Methoxy-phenyl)-cyclohex-	47% (10 mg/kg)
	2-enyl]-phenyl-methyl}-dimethyl-	
	amin Hydrochlorid	
28	{[2-(4-Chlor-phenyl)-cyclohex-1-	71% (10 mg/kg)
	enyl]-phenyl-methyl}-dimethyl-	
	amin Hydrochlorid	
29	Dimethyl-[(2-phenyl-cyclohex-1-	40% (10 mg/kg)
	enyl)-(4-trifluormethyl-phenyl)-	
	methyl]-amin Hydrochlorid	

^{*} Die Dosierung bei intravenöser Applikation ist in Klammern angegeben.

10

15

25

Patentansprüche:

 Substituierte 1-Aryl-but-3-enylamin- und 1-Aryl-but-2enylaminverbindungen der allgemeinen Formel I,

worin

 R^1 und R^2 , gleich oder verschieden, für einen C_{1-6} -Alkyl-Rest stehen oder zusammen einen $(CH_2)_{2-6}$ -Ring bilden, der auch mit wenigstens einem gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest substituiert oder benzokondensiert sein kann,

.

.

 ${
m R}^3$ für einen ${
m C}_{3-6}$ -Alkyl-, einen ${
m C}_{3-7}$ -Cycloalkyl-, einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder für einen über eine ${
m C}_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen, gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht,

 ${
m R}^4$ und ${
m R}^5$, gleich oder verschieden, für einen ${
m C}_{1-6}$ -Alkyl-, einen ${
m C}_{3-7}$ -Cycloalkyl-, einen Phenyl-, einen Benzyl- oder einen Phenethyl- stehen oder ${
m R}^4$ und ${
m R}^5$ zusammen einen -(CH $_2$) $_{3-6}$ - oder -CH $_2$ -CH $_2$ -O-CH $_2$ -CH $_2$ -Ring bilden,

X und Y oder Y und Z zusammen für eine Bindung stehen,

10

15

25

A für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroraryl-Rest steht,

in Form ihrer Racemate, Diasteromeren oder Enantiomeren als freie Base oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes.

- 2. Substituierte 1-Aryl-but-3-enylamin- und 1-Aryl-but-2enylaminverbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ und R² zusammen einen (CH₂)₂₋₆-Ring bilden, der auch mit wenigstens einem gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl-Rest substituiert oder benzokondensiert sein kann.
- 3. Substituierte 1-Aryl-but-3-enylamin- und 1-Aryl-but-2enylaminverbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch
 gekennzeichnet, daß R¹ und R² zusammen einen Cyclohexyl-Ring
 bilden, der auch mit einem gegebenenfalls wenigstens einfach
 substituierten Phenyl-Rest substituiert sein kann.
- 4. Substituierte 1-Aryl-but-3-enylamin- und 1-Aryl-but-2enylaminverbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch
 gekennzeichnet, daß R³ für einen gegebenenfalls wenigstens einfach
 substituierten Aryl-Rest oder für einen über eine C₁₋₃-Alkylen-Gruppe
 gebundenen, gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten ArylRest, vorzugweise für einen gegebenenfalls wenigstens einfach
 substituierten Phenyl-, Benzyl- oder Phenethyl-Rest steht.

15

- 5. Substituierte 1-Aryl-but-3-enylamin- und 1-Aryl-but-2enylaminverbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch
 gekennzeichnet, daß die Reste R⁴ und R⁵, gleich oder verschieden, für
 einen C₁₋₆-Alkyl-Rest stehen oder zusammen einen -(CH₂)₅- oder CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-Ring bilden, vorzugweise, gleich oder
 verschieden, für einen C₁₋₂-Alkyl-Rest stehen.
 - 6. Substituierte 1-Aryl-but-3-enylamin- und 1-Aryl-but-2enylaminverbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß X und Y zusammen für eine Bindung stehen.
 - 7. Substituierte 1-Aryl-but-3-enylamin- und 1-Aryl-but-2enylaminverbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch
 gekennzeichnet, daß A für einen gegebenenfalls wenigstens einfach
 substituierten Aryl-Rest, vorzugsweise für einen gegebenenfalls
 wenigstens einfach substituierten Phenyl-Rest steht.
 - 8. Substituierte 1-Aryl-but-3-enylamin- und 1-Aryl-but-2enylaminverbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis
 7:

Dimethyl-[phenyl-(2-phenyl-cyclohex-1-enyl)-methyl]-amin,

{[2-(4-Chlor-phenyl)-cyclohex-1-enyl]-phenyl-methyl}-dimethyl-amin,

[(2-Benzyl-cyclohex-1-enyl)-phenyl-methyl]-dimethyl-amin,

{[2-(4-Fluor-3-methyl-phenyl)-cyclohex-1-enyl]-phenyl-methyl}-dimethyl-amin,

30

Dimethyl-[phenyl-(2-o-tolyl-cyclohex-1-enyl)-methyl]-amin, [(2-Cyclopentyl-cyclohex-1-enyl)-phenyl-methyl]-dimethyl-amin, Dimethyl-[phenyl-(2-m-tolyl-cyclohex-1-enyl)-methyl]-amin, 5 (Bicyclohexyl-1-en-2-yl-phenyl-methyl)-dimethyl-amin, {[2-(4-Fluor-phenyl)-cyclohex-1-enyl]-phenyl-methyl}-dimethyl-amin, 10 Dimethyl-[(2-phenethyl-cyclohex-1-enyl)-phenyl-methyl]-amin, {[2-(3-Methoxy-phenyl)-cyclohex-1-enyl]-phenyl-methyl}-dimethyl-amin, Dimethyl-{phenyl-[2-(3-phenyl-propyl)-cyclohex-1-enyl]-methyl}-amin, 15 {[2-(2-Chlor-benzyl)-cyclohex-1-enyl]-phenyl-methyl}-dimethyl-amin, {[2-(4-Fluor-benzyl)-cyclohex-1-enyl]-phenyl-methyl}-dimethyl-amin, 20 {[2-(3-Methoxy-benzyl)-cyclohex-1-enyl]-phenyl-methyl}-dimethyl-amin, {[2-(3-Fluor-benzyl)-cyclohex-1-enyl]-phenyl-methyl}-dimethyl-amin, {[2-(2-Methoxy-benzyl)-cyclohex-1-enyl]-phenyl-methyl}-dimethyl-amin, 25 {[2-(3,5-Difluor-benzyl)-cyclohex-1-enyl]-phenyl-methyl}-dimethyl-amin, {[2-(2-Fluor-benzyl)-cyclohex-1-enyl]-phenyl-methyl}-dimethyl-amin, 30 {[2-(2-Chlor-benzyl)-cyclohex-1-enyl]-phenyl-methyl}-dimethyl-amin, {[2-(3-Fluor-benzyl)-cyclohex-1-enyl]-phenyl-methyl}-dimethyl-amin,

- Dimethyl-{phenyl-[2-(3-trifluormethyl-benzyl)-cyclohex-1-enyl]-methyl}-amin,
 - Dimethyl-[(2-phenethyl-cyclohex-1-enyl)-phenyl-methyl]-amin,
- 3-[6-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohex-1-enyl]-phenol,
 - Dimethyl-{phenyl-[2-(4-trifluormethylphenyl)-cyclohex-1-enyl]-methyl}-amin,
- 10 2-Chlor-5-[6-(dimethylamino-phenyl-methyl)-cyclohex-1-enyl]-phenol,
 - {[2-(4-Methoxy-phenyl)-cyclohex-2-enyl]-phenyl-methyl}-dimethyl-amin,
- 15 {[2-(4-Chlor-phenyl)-cyclohex-1-enyl]-phenyl-methyl}-dimethyl-amin,
 - Dimethyl-[(2-phenyl-cyclohex-1-enyl)-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-amin,
- 20 sowie die entsprechenden physiologisch verträglichen Salze, vorzugweise deren Hydrochloride.

10

15

<u>;</u> .

9. Verfahren zur Herstellung von substituierten 1-Aryl-but-3-enylamin- und 1-Aryl-but-2-enylaminverbindungen der allgemeinen Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man wenigstens eine Mannich-Base der allgemeinen Formel II,

$$\begin{array}{c|c}
O & A \\
\hline
R^2 & R^1 & R^5
\end{array}$$

H

worin R¹, R², R⁴, R⁵ und A die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 haben, mit wenigstens einer metallorganischen Verbindung der allgemeinen Formel R³-B, worin B für MgCI, MgBr, MgI oder Li steht und R³ die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 hat, zu wenigstens einem Alkohol der allgemeinem Formel III,

$$R^3$$
 OH A R^5 R^5

umsetzt, worin die Reste R¹ bis R⁵ und A die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 haben und diesen gegebenenfalls nach üblichen Methoden reinigt und/oder gegebenfalls nach üblichen Methoden isoliert, und mit einer geeigneten Säure ggf. in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels zu wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 umsetzt.

15

- 10. Verfahren gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß als finderen geeignete Säure eine Protonensäure, eine Lewissäure oder eine deren Mischung eingesetzt wird.
- 5 11. Verfahren gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß als Protonensäure Bromwasserstoff, Chlorwasserstoff oder Ameisensäure eingesetzt wird.
 - 12. Verfahren gemäß Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß als Lewissäure Trimethylsilyliodid oder Chlortrimethylsilan eingesetzt wird.
 - 13. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 9 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung des Alkohols mit der Säure bei einer Temperatur von 5 bis 150 °C, vorzugsweise bei einer Temperatur von 10 bis 130 °C, besonders bevorzugt bei einer Temperatur von 15 bis 120 °C durchgeführt wird.
 - 14. Arzneimittel enthaltend wenigstens eine substituierte 1-Aryl-but-3enylamin- oder 1-Aryl-but-2-enylaminverbindung gemäß einem der
 Ansprüche 1 bis 8 und gegebenenfalls physiologisch verträgliche
 Hilfsstoffe.
 - 15. Arzneimittel gemäß Anspruch 14 zur Bekämpfung von Schmerzen.
 - 16. Arzneimittel gemäß Anspruch 14 zur Behandlung von Depressionen.
 - 17. Arzneimittel gemäß Anspruch 14 zur Behandlung von Hypotension.

- 18. Arzneimittel gemäß Anspruch 14 zur Behandlung von Hypertensfon.
 - 19. Arzneimittel gemäß Anspruch 14 zur Behandlung von seniler Demenz.
- 5 20. Arzneimittel gemäß Anspruch 14 zur Behandlung von Morbus Alzheimer.
 - 21. Arzneimittel gemäß Anspruch 14 zur Behandlung von allgemeinen kognitiven Dysfunktionen.



- 22. Arzneimittel gemäß Anspruch 14 zur Behandlung von Tinnitus.
- 23. Arzneimittel gemäß Anspruch 14 zur Behandlung von Schwerhörigkeit.
- 24. Arzneimittel gemäß Anspruch 14 zur Behandlung von Epilepsie.

- 25. Arzneimittel gemäß Anspruch 14 zur Behandlung von Fettsucht.
- 26. Arzneimittel gemäß Anspruch 14 zur Behandlung von Kachexie.



- 27. Arzneimittel gemäß Anspruch 14 zur Behandlung von Harninkontinenz.
- 28. Arzneimittel gemäß Anspruch 14 zur Anxiolyse.
- 29. Arzneimittel gemäß Anspruch 14 zur Diurese.

÷.

30. Verwendung wenigstens einer substituierten 1-Aryl-but-3-enylamin- oder 1-Aryl-but-2-enylaminverbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzeimittels zur Bekämpfung von Schmerz, zur Behandlung von Depressionen, Hypotension, Hypertension, seniler Demenz, Morbus Alzheimer, allgemeinen kognitiven Dysfunktionen, Tinnitus, Schwerhörigkeit, Epilepsie, Fettsucht, Kachexie oder Harninkontinenz oder zur Anxiolyse oder Diurese:

Zusammenfassung:

.

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte 1-Aryl-but-3-enylamin- und 1-Aryl-but-2-enylaminverbindungen, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.